Vitamina D na prevenção e tratamento de pacientes com Covid-19

Setembro/2020
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e
Inovação em Saúde – DGITIS/SCTIE

NOTA TÉCNICA

ASSUNTO: Uso da Vitamina D na prevenção e tratamento de pacientes com Covid-19.

1. OBJETIVO

Esta nota técnica tem por objetivo analisar evidências científicas sobre o uso da Vitamina D na prevenção e tratamento de pacientes com Covid-19.

2. DA ANÁLISE

Condição clínica

O coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* 2), é um vírus zoonótico recém-emergente primariamente identificado em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China. A doença de coronavírus 2019 (COVID-19, do inglês *coronavirus disease*) nome oficial da doença de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) resulta em doença respiratória grave como pneumonia e insuficiência pulmonar, além de manifestações digestivas e sistêmicas (1,2).

Não há informações consistentes sobre a história natural do vírus nem medidas eficazes para manejo clínico dos pacientes infectados. Entretanto, sabe-se que o SARS-CoV-2 tem alta transmissibilidade e que pode persistir em diferentes tipos de superfície durante considerável espaço de tempo (3).

Em uma recente revisão sistemática com metanálise de 19 estudos publicados entre 1º de janeiro e 21 de fevereiro de 2020, foram sumarizadas as características clínicas e laboratoriais da Covid-19. As manifestações clínicas mais prevalentes foram: febre (88,7%), tosse (57,6%) e dispnéia (45,6%). Entre os achados laboratoriais foram relatados: a diminuição da albumina (75,8%), elevação da proteína C reativa (58,3%) e da lactato desidrogenase (LDH) (57,0%), linfopenia (43,1%) e a alta taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) (41,8%), como sintomas mais prevalentes (4).

O tratamento da Covid-19 consiste atualmente em uma terapia de suporte para alívio de sintomas gripais. De acordo com a OMS, há 17 vacinas candidatas em avaliação clínica e 132 em avaliação pré-clínica atualmente. Uma das vacinas em fase 3 será testada em 2 mil candidatos no Brasil. A Anvisa concedeu a permissão para os testes em uma edição extra do Diário Oficial da União em 02 de junho de 2020 (5).

Tecnologia

A Vitamina D é um medicamento aprovado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária com indicação para o tratamento auxiliar da desmineralização óssea pré e pós-menopausa, do raquitismo, da osteomalácia, da osteoporose e na prevenção de fraturas resultante de quedas em idosos com deficiência de vitamina D. Seu mecanismo de ação atua para regular positivamente a homeostasia do cálcio e do fosfato, facilitando a absorção desses íons no intestino delgado, o que potencializa sua mobilização nos ossos e diminui sua excreção renal. A dosagem terapêutica varia entre uma faixa de 1.000U.I. a 50.000U.I., dependendo da patologia e da deficiência sérica de vitamina D (6).

Principalmente obtida a partir da exposição ao sol, as concentrações séricas de vitamina D podem ser afetadas pelas estações do ano e, de fato, há estudos que apontam para uma diminuição das concentrações séricas de vitamina D no inverno, época em que há aumento de casos de gripe (7). Nesse sentido, há uma forte relação inversamente proporcional à concentração de vitamina D e quadros de inflamação ou infecção viral (7,8).

Pergunta de pesquisa

Para nortear a busca na literatura foi formulada a pergunta estruturada de acordo com o acrônimo PICO (população, intervenção, comparador e *outcomes* [desfechos]), conforme **Quadro 1**.

Como se trata da análise de evidências de um tipo de tecnologia que, ao ser utilizada no tratamento de pacientes com Covid-19, espera-se a melhora dos parâmetros imunológicos de resposta à infecção pelo SARS-CoV-2, não se utilizou termos estruturados para especificar comparadores e desfechos. E para evitar a perda de informações relevantes, foram considerados durante a busca todos os tipos de estudos publicados. Para um cenário em que a busca resultasse em diferentes tipos de evidência, seriam consideradas elegíveis aquelas mais bem avaliadas de acordo com a hierarquia das evidências, considerando também a melhor qualidade metodológica dos estudos identificados.

QUADRO 1. Pergunta estrutura de pesquisa (PICO).

População	Pacientes com diagnóstico confirmado ou provável de infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19)
Intervenção	Vitamina D
Comparador	Sem restrição
Desfechos (*outcomes)*	Sem restrição
Tipo de estudo	Sem restrição

Busca na literatura e seleção dos estudos

Com base na pergunta PICO estruturada, foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via PubMed), Embase e na iSearch Covid Portifolio (9), uma plataforma do NIH (*National Institute of Health*) que inclui artigos no PubMed e *preprints* dos sites arXiv, bioRxiv, ChemRxiv, medRxiv, Research Square e SSRN, que ainda estão em fase de revisão para publicação. A busca foi realizada em 15 de setembro de 2020. As estratégias de busca estão descritas conforme o **Quadro 2** abaixo.

QUADRO 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Base	Estratégia	Localizados	Incluídos
Embase	('severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'covid19 virus' OR 'sars cov 2' OR sars2 OR '2019 ncov' OR '2019 novel coronavirus'/exp OR '2019 novel coronavirus' OR 'covid 19'/exp OR 'covid 19' OR '2019 novel coronavirus infection' OR '2019-ncov infection' OR 'covid-19 pandemic' OR 'coronavirus disease-19' OR '2019-ncov disease' OR covid19 OR '2019 novel coronavirus disease' OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019') AND ('vitamin d'/exp OR 'vitamin d' OR 'colecalciferol'/exp)	282	2
Medline (via Pubmed)	((((((((((COVID-19[Supplementary Concept]) OR (2019 novel coronavirus disease[Title/Abstract])) OR (COVID19[Title/Abstract])) OR (COVID-19 pandemic[Title/Abstract])) OR (SARS-CoV-2 infection[Title/Abstract])) OR (COVID-19 virus disease[Title/Abstract])) OR (2019 novel coronavirus infection[Title/Abstract])) OR (2019-nCoV infection[Title/Abstract])) OR (coronavirus disease 2019[Title/Abstract])) OR (coronavirus disease-19[Title/Abstract])) OR (2019-nCoV disease[Title/Abstract])) OR (COVID-19 virus infection[Title/Abstract]) ((((vitamin d[MeSH Terms]) OR (vitamin d[Title/Abstract])) OR (cholecalciferol[MeSH Terms])) OR (ergocalciferols[MeSH Terms])) OR (25-hydroxyvitamin D[Supplementary Concept]) #3 #1 AND #2	181	5
iSearch COVID-19 portfolio	(COVID-19 OR 2019 novel coronavirus disease OR SARS-CoV-2 OR 2019 novel coronavirus disease OR coronavirus disease 2019 OR 2019-nCoV OR severe acute respiratory syndrome OR SARS virus) AND (vitamin d OR ergocalciferol OR cholecalciferol)	1272	9
		Total de referências selecionadas	16

As plataformas de registros de ensaios clínicos *ClinicalTrial.gov* e *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP), da Organização Mundial de Saúde (OMS) também foram consultadas. Em ambas foram utilizados os termos de busca: *SARS-COV-2, COVID-19, 2019 novel coronavirus, 2019-nCoV, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Wuhan coronavirus, COVID* e *Vitamin D*.

Vinte e oito estudos, cujo intervenção de interesse é o uso da vitamina D no tratamento ou cuidado da Covid-19, foram identificados na plataforma *ClinicalTrial.gov*. Dentes os estudos, 11 não

iniciaram recrutamento de pacientes de pesquisa, outros 15 estão atualmente recrutando pacientes e 2 possuem *status* de estudo completo. Dentre os estudos completos, o primeiro (NCT04407572) trata-se de um estudo de caso controle retrospectivo com 44 gestantes de 18 a 45 anos, positivas para Covid-19 de acordo com teste de PCR, cujo objetivo é avaliar se há relação entre os níveis de vitamina D, b12 e zinco com a infecção viral. O segundo estudo completo (NCT04435119) trata-se de uma coorte prospectiva com 96 residentes de casa de repouso, com 70 anos ou mais, cujo objetivo é determinar se a suplementação de vitamina D3 administrada durante ou no mês anterior ao Covid-19, foi eficaz para melhorar a sobrevida dos idosos infectados com Covid-19 em comparação com aqueles que receberam suplementação há mais tempo. Ambos os estudos não possuem resultados disponíveis no site ou em forma de publicação.

Na plataforma de registros da OMS foram identificados onze outros estudos, cinco deles possuem *status* de 'autorizado' (EUCTR2020-001435-27-FR; EUCTR2020-002274-28-ES; EUCTR2020-001960-28-ES; EUCTR2020-002312-43-ES, EUCTR2020-001903-17-ES), três não iniciaram recrutamento de pacientes (ChiCTR2000031163, ChiCTR2000029732, CTRI/2020/06/026189) e 3 estão atualmente recrutando. Dentre os estudos em recrutamento, o primeiro (IRCT20140305016852N4) trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo cego, cujo objetivo é comparar três métodos de tratamento em pacientes (>=15 anos) com Sars-Cov-2: suplementação com vitaminas C e D e tratamento de rotina sem adição das vitaminas (placebo). O segundo estudo (IRCT20200319046819N1), um ensaio clínico randomizado com cegamento dos pacientes (20 a 60 anos), tem o objetivo de avaliar o impacto da suplementação das vitaminas B, A, D, E, C na melhora e na taxa de mortalidade em pacientes com Covid-19. Nenhum estudo possui resultados disponíveis. O terceiro (IRCT20110726007117N11) trata-se de um ensaio clínico randomizado paralelo de fase 3, cujo objetivo principal é investigar os efeitos da suplementação com vitamina D, de pacientes com diagnóstico laboratorial confirmado de Covid-19, independentemente da gravidade dos sinais ou sintomas clínicos.

Considerando que nenhum estudo identificado nas plataformas de registro de ensaios clínicos possui resultados disponíveis para análise, o processo de seleção de estudos foi aplicado apenas às referências identificadas nas bases Medline (via Pubmed), Embase e iSearch Covid-19 Portifolio por meio do *software* Rayyan (10), em três etapas. Na primeira foram triados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Enquanto na segunda etapa, foi realizada avaliação do texto na íntegra dos estudos para confirmação da elegibilidade. Em uma terceira etapa, foram selecionadas as melhores evidências, de acordo com a hierarquia de evidências. Não foram consideradas publicações dos tipos: resumo, revisão narrativa, resposta ou carta ao editor.

Dentre as referências recuperadas, foram consideradas elegíveis para análise crítica uma revisão sistemática com metanálise em revisão por pares (*peer-review*) (11), 8 estudos observacionais

(12–19), 3 estudos de coorte (20–22), 2 estudos transversais (23,24), 1 ensaio clínico (25) e um modelo de regressão logística (26), cujos objetivos foram apresentar evidências que expliquem a correlação do *status* global de vitamina D com a profilaxia, recuperação, gravidade, hospitalização ou a mortalidade de Covid-19.

Análise crítica dos estudos incluídos

Ghasemian e colaboradores (2020) (11)**:** nesta revisão sistemática com meta-análise, em revisão por pares, foram avaliados 9 estudos observacionais prospectivos e retrospectivos, 6 deles foram incluídos na meta-análise e representaram uma população de 3.822 participantes. A meta-análise indicou que 46,5% dos pacientes com Covid-19 estavam com deficiência de vitamina D (IC 95%, 28,2%-65,8%) e em 43,3% dos pacientes, os níveis de vitamina D eram insuficientes (IC 95%, 27,4%-60,8%). As evidências do estudo mostram que populações com níveis mais baixos de vitamina D podem ser mais suscetíveis à nova infecção por coronavírus. No entanto, devido a limitações do estudo não foi possível quantificar um limiar da vitamina D, com total confiança, para confirmar a relação entre a hipovitaminose e a susceptibilidade à infecção por SARS-Cov-2. Os autores demonstram prudência na interpretação dos achados do estudo e sugerem ensaios clínicos randomizados para responder com mais precisão a essa questão.

Alipio (2020) (12)**:** foi realizado um estudo observacional multicêntrico retrospectivo com 212 casos de países do sul da Ásia com infecção laboratorial confirmada para SARS-CoV-2. A regressão logística multinomial foi usada para explorar a associação entre o nível sérico de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] e os resultados clínicos dos casos. Os resultados da análise mostraram que, para cada aumento no desvio padrão no soro da 25 (OH) D, as chances de ter um resultado clínico leve ao invés de um resultado grave aumentavam aproximadamente 7,94 vezes (OR = 0,126, p <0,001), embora, curiosamente, as chances de ter um resultado clínico leve em vez de um resultado crítico aumentaram aproximadamente 19,61 vezes (OR = 0,051, p <0,001). Não foram coletadas outras informações clínicas dos pacientes.

Castillo e colaboradores (2020) (25): trata-se de um ensaio clínico duplo-cego, piloto paralelo, randomizado aberto, cujo objetivo foi avaliar a eficácia do tratamento com vitamina D, em 76 pacientes hospitalizados por Covid-19, e diminuição da admissão em centros de tratamento intensivo (CTI) devido à gravidade da doença. Todos os pacientes tiveram quadros de pneumonia, com suspeita de SARS-CoV-2, confirmados por radiografia e receberam uma combinação de hidroxicloroquina, azitromicina e um antibiótico de amplo espectro, como a ceftriaxona. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 (2 25 (OH) D: 1 25 (OH) D), resultando em 50 pacientes que

receberam vitamina D contra 26 do grupo controle. Metade do grupo controle (13 pacientes) foram admitidos no CTI, dois foram a óbito. Os outros 11 tiveram, assim como a outra metade que não foi admitida no CTI, receberam alta hospitalar, sem complicações. As principais limitações identificadas neste estudo foram: falta de coleta de dados, que podem ser fatores confundidores dos resultados reportados, como índice de massa corporal e fatores de risco associados à gravidade da Covid-19, dentre eles, obesidade, hipertensão e diabetes. Além disso, as concentrações séricas de 25 (OH) D antes, durante e depois do experimento não foram reportadas, o que enfraquece as evidências apresentadas pelo estudo.

D'Avolio e colaboradores (2020) (14): esse estudo observacional retrospectivo analisou as concentrações de 25 (OH) D no plasma de uma coorte de 107 pacientes, na Suíça, com idade média de 73 anos de idade. Nesta coorte, níveis significativamente menores de 25 (OH) D ($p = 0,004$) foram encontrados em pacientes positivos em PCR para SARS-CoV-2 (valor mediano 11,1 ng/mL) em comparação com pacientes negativos (24,6 ng/mL), essa correlação também foi confirmada pela estratificação dos pacientes de acordo com a idade >70 anos. Com base nestas observações o estudo sugere que a suplementação de vitamina D pode ser uma medida útil para reduzir o risco de infecção pelo novo coronavírus.

Ilie e colaboradores (2020) (23)**:** trata-se de estudo transversal em que os autores identificaram os níveis médios de vitamina D em 20 países europeus, dos quais também foram coletados os dados referentes à morbimortalidade causada pela Covid-19. O tamanho amostral não foi informado em dados absolutos. Como resultado da análise, o nível médio de vitamina D (56mmol/L, DESVPAD 10,61) em cada país foi fortemente associado ao número de casos por 1 milhão de habitantes (média 295,95, DESVPAD 298,73 $p = 0,004$), com mortalidade/1M (média 5,96, DESVPAD 15.13, $p < 0.00001$). Como principal limitação desse estudo, destaca-se o número de casos por país, que é afetado pelo número de testes realizados em relação à quantidade de habitantes.

Laird e colaboradores (2020) (15)**:** nesse estudo observacional retrospectivo, dados de mortalidade por Covid-19 foram obtidos por meio da OMS e comparados ao *status* de vitamina D (para idosos) em diferentes países da Europa, selecionados por gravidade da infecção (alta e baixa). De acordo com o estudo, países de menor latitude e normalmente "ensolarados", como Espanha e Itália, tinham baixas concentrações médias de 25 (OH) D e altas taxas de deficiência de vitamina D. Nesses países foram registradas as maiores taxas de infecção e morte na Europa. Os países de latitude norte, como Noruega, Finlândia, Suécia, que recebem menos luz solar UVB do que o sul da Europa, apresentaram concentrações médias muito maiores de 25 (OH) D e baixos níveis de deficiência e, para a Noruega e Finlândia, menores taxas de infecção e morte. A correlação entre a concentração de 25

(OH) D e a taxa de mortalidade alcançou significância estatística convencional (p = 0,046) pela correlação de Spearman.

Lau e colaboradores (2020) (13)**:** nesse estudo observacional retrospectivo foram revisados os arquivos médicos de 20 pacientes diagnosticados com Covid-19. O objetivo foi definir melhor o vínculo entre a deficiência de vitamina De a Covid-19, entre pacientes de uma unidade de terapia intensiva (UTI). Entre os 13 pacientes admitidos na UTI, 11 (84,6%) apresentaram deficiência de vitamina D e todos tinham menos de 75 anos de idade. Entre estes, 64,6% (n = 7) tinham 25OHD criticamente baixo (<20 ng/mL) e três tinham nível <10 ng/mL. Os autores identificaram que uma prevalência de pacientes do sexo masculino, hipertensão, diabetes, obesidade e idade avançada em os indivíduos admitidos na UTI pode ter relação causal com quadros mais severos de Covid-19.

Li e colaboradores (2020) (19): este estudo teve como objetivo investigar associações entre a exposição à luz solar e o *status* de vitamina D, usando a latitude como um indicador, em casos de Covid-19 e óbitos nos Estados Unidos da América. As análises indicaram que as latitudes estiveram marginalmente associadas a casos (p = 0,0792) e óbitos (p = 0,0599) de Covid-19, com aumento de 2.491 casos e 189 óbitos do total para cada unidade de aumento da latitude. Quando os estados foram classificados de acordo com a latitude (> N 370 - alta latitude; <N 370 e baixa latitude), ambos os casos (702 *versus* 255 casos/100 mil habitantes) e mortes (43 *versus* 11 mortes/100 mil habitantes) foram significativamente diferentes (p <0,001) entre as duas categorias. O estudo sugeriu, de acordo com estes dados e considerando a latitude, que a luz solar e a vitamina D podem estar associadas à diminuição do risco de casos e mortes por Covid-19. Dentre as limitações do estudo, destacam-se: a densidade populacional em cidades mais urbanizadas, não considerada na amostragem; e fatores ambientais, como uso de protetor solar, roupas compridas, idade, obesidade, pigmentação da pele, suplementação dietética, dentre outros fatores sociais, comportamentais e epidemiológicos.

Liu e colaboradores (2020) (18): foi conduzida uma análise com randomização Mendeliana (MR) para explorar a relação causal entre a concentração de 25 (OH) D e Covid-19, usando dados do Estudo de Associação Genômica Ampla (GWAS), por meio de análise de polimorfismos de nucleotídeo único associados (SNPs). Foram selecionados 143 SNPs, de acordo com o GWAS, e nenhum resultado da análise de MR sugeriu que há associação linear estatisticamente significativa entre a concentração de 25 (OH) D e Covid-19. As explicações possíveis para esses resultados negativos, em primeiro lugar, sugerem que as associações da concentração de 25 (OH) D com a susceptibilidade e a gravidade da Covid-19 podem ser atribuídas a vieses de causalidade como o comportamento do indivíduo ao ar livre e exposição à luz solar, além de susceptibilidade genética a infecções virais.

Meltzer e colaboradores (2020) (20): o objetivo deste estudo de coorte retrospectivo foi examinar se o último status de vitamina D antes do teste para Covid-19 está associado aos resultados

seus resultados positivos. Um total de 489 pacientes tiveram um nível de vitamina D medido no ano anterior ao teste para Covid-19. O status de vitamina D antes do teste foi categorizado como provavelmente deficiente para 124 participantes (25%), provavelmente suficiente para 287 (59%) e incerto para 78 (16%). No geral, 71 participantes (15%) testaram positivo para Covid-19. Na análise multivariada, o teste positivo para a doença foi associado ao aumento da idade até os 50 anos (risco relativo, 1,06; IC de 95%, 1,01-1,09; P = 0,02); raça não branca (risco relativo, 2,54; IC 95%, 1,26-5,12; P = 0,009), e provável deficiência de vitamina D (risco relativo, 1,77; IC 95%, 1,12-2,81; P = 0,02) em comparação com provável status de vitamina D suficiente. As taxas de Covid-19 previstas no grupo com deficiência foram de 21,6% (IC de 95%, 14,0% -29,2%) contra 12,2% (IC de 95%, 8,9% -15,4%) no grupo suficiente. Embora o estudo aponte para uma relação provável entre o *status* deficiente de vitamina D e o risco aumentado de Covid-19, alguns fatores não foram considerados na análise, como a observância de condições crônicas de saúde preexistentes ou fatores comportamentais, como contato direto.

Meltzer e colaboradores (2020) (21): neste estudo de coorte retrospectivo, 4.314 pacientes foram testados para Covid-19 e 449 tiveram os níveis séricos de vitamina D dosados antes do diagnóstico. Uma análise foi realizada para investigar a associação entre o nível de vitamina D e a infecção por Covid-19. O status de vitamina D no momento do teste COVID-19 foi categorizado como provavelmente deficiente para 127 (25%) pacientes, provavelmente suficiente para 291 (58%) pacientes e incerto para 81 (16%) pacientes. Na análise multivariada, o teste positivo para COVID-19 foi associado ao aumento da idade (RR (idade <50) = 1,05, p <0,021; RR (idade≥50) = 1,02, p <0,064)), raça não branca (RR = 2,54, p <0,01), com provável deficiência de vitamina D (deficiente/tratamento não aumentado: RR = 1,77, p <0,02) e provável vitamina D suficiente (não deficiente/tratamento não diminuído). As taxas de Covid-19 previstas no grupo com deficiência de vitamina D foram de 21,6% (IC de 95% [14,0% -29,2%]) *versus* 12,2% (IC de 95% [8,9% -15,4%]) no grupo de vitamina D suficiente. Em resumo, o estudo propôs que a deficiência de vitamina D está associada ao risco de Covid-19. Algumas limitações devem ser consideradas, como exemplo, as associações observadas podem não refletir os efeitos causais da deficiência de vitamina D na Covid-19, especialmente porque a deficiência de vitamina D pode refletir de uma série de condições crônicas de saúde ou fatores comportamentais.

Mendy e colaboradores (2020) (16): foi conduzido um estudo observacional retrospectivo, a partir da extração de dados de registros médicos de pacientes atendidos em quatro unidades hospitalares. O objetivo era identificar os fatores associados à hospitalização e à gravidade da doença em uma coorte racial e etnicamente diversa de pacientes com Covid-19. Na análise ajustada, as características sociodemográficas associadas à hospitalização foram: idade ser negro não hispânico ou hispânico (em comparação a ser branco não hispânico) e tabagismo. A deficiência de vitamina D foi apontada junto a outras comorbidades como fator associado a maiores chances de hospitalização,

entre estas outras foram incluídas: diabetes, hipercolesterolemia pura, asma, doença renal crônica, doença cardiovascular e osteoartrite. A amostra de pacientes deste estudo é proveniente de apenas um sistema de saúde e não pode ser representativa da população em geral. Além disso, a temporalidade e causalidade de alguns dos fatores considerados determinantes da hospitalização por Covid-19 não puderam ser estabelecidos, o que limita a força da evidência apresentada.

Raharusuna e colaboradores (2020) (22): conduziram um estudo de coorte retrospectivo que incluiu duas coortes que somaram 780 casos com infecção confirmada por laboratório de SARS-CoV-2 na Indonésia. Idade, sexo, comorbidade, status de vitamina D e desfecho da doença (mortalidade) foram extraídos dos prontuários eletrônicos para responder o objetivo de determinar se há relação de causalidade entre mortalidade e o *status* da vitamina D. Os resultados revelaram que a maioria dos casos de óbito era do sexo masculino e maiores de 50 anos (66,6%), com condição pré-existente e baixo nível sérico de vitamina D. Ao controlar fatores de confusão como idade, sexo e comorbidades, o *status* da vitamina D ainda se mostrou fortemente associado à mortalidade por Covid-19. Dada a natureza observacional do estudo, não é possível discernir relações causais das covariáveis, a possibilidade de confusão residual deve ser considerada.

Raisi e colaboradores (2020) (26): fez-se um modelo de regressão logística multivariada com dados de 4.510 participantes registrados no Biobank inglês, com o objetivo de explorar se a severidade da Covid-19 entre homens e pessoas de etnia não branca é explicada por fatores cardiometabólicos, socioeconômicos ou comportamentais. Destes, 1.326 participantes testaram positivo para Covid-19. As variáveis analisadas foram: idade, sexo e etnia, enquanto a associação com a Covid-19 foi investigada para os fatores cardiometabólicos, vitamina D, dieta, fatores sociodemográficos e comportamentais. Participantes não brancos tinham, em média, perfil cardiometabólico mais pobre, pior *status* de 25 (OH) D, maior privação material e eram mais propensos a viver em famílias e apartamentos/flats maiores. Os níveis de 25 (OH) D não foram significativamente associados ao *status* positivo de Covid-19.

Smet e colaboradores (2020) (17): este estudo observacional retrospectivo teve como objetivo investigar a correlação entre a deficiência de vitamina D e a severidade da Covid-19 em 186 pacientes hospitalizados e um grupo controle de 16.274 amostras. Como resultado, a deficiência da vitamina D variou de acordo com a idade, sexo e estação do ano, enquanto pacientes com Covid-19 apresentaram menor mediana de 25 (OH) D (18,6 ng / mL, IQR 12,6-25,3, *versus* 21,5 ng / mL, IQR 13,9-30,8; p = 0,0016) e maiores taxas de deficiência de vitamina D (58,6% *versus* 45,2%, p = 0,0005). O estudo sugeriu que a deficiência de vitamina D é um fator de risco prevalente para Covid-19 grave, e que a suplementação de vitamina D pode ser uma mitigação barata e segura para a pandemia de SARS-CoV-2.

Hastie e colaboradores (2020) (24)**:** o maior estudo do Reino Unido encontrou uma associação entre o status da vitamina D e a Covid-19 apenas em uma análise univariada, considerado único fator causal potencial (OR = 0,99; 95% CI 0,99-0,999; p = 0,013). Dados de 348.598 participantes foram coletados, destes 449 tiveram diagnóstico de Covid-19 confirmado. Entretanto, após o ajuste de fatores de confusão, como comorbidades, sociodemografia, etnia, IMC e outros fatores basais nenhuma relação causal entre o *status* da vitamina D e a Covid-19 foi encontrada (OR = 1,00; 95% CI = 0,998-1,01; p = 0,208).

Limitações dos estudos: dez estudos (12–17,19,22,23,25) sugeriram fortemente que há associação ou correlação entre um menor nível de vitamina D e o subsequente desenvolvimento, gravidade ou hospitalização por Covid-19. Entretanto, fatores de confusão como índice de massa corporal (IMC), idade ou condições de saúde subjacentes, além de densidade populacional, fatores ambientais, sociais e comportamentais que podem ter correlações independentes com os níveis séricos da vitamina D não foram ajustados em sete estudos (13–16,19,23,25). Em outro estudo, não foram coletadas outras informações clínicas dos pacientes, além do nível sérico de vitamina D, para análises de sensibilidade que garantiria a confidencialidade da associação com a Covid-19 (12). Os estudos de coorte retrospectivo analisados compartilham das mesmas limitações, pois foram desenvolvidos pelo mesmo grupo de pesquisa, na mesma população de um único sistema de saúde, apenas em momentos diferentes de análise (20,21). Condições crônicas de saúde ou fatores comportamentais não considerados limitam a extrapolação dos resultados apresentados.

Vale destacar que apenas um estudo analisado se trata de uma análise de intervenção (25), sobre suplementação de vitamina D para redução de internação e piora do *status* de Covid-19 mas, fatores de confusão, observados nos demais estudos observacionais, também foram identificados sem correção. Além disso, o ensaio clínico também não foram fornece dados objetivos sobre doses apropriadas ou regime de administração da vitamina D no cuidado da Covid-19.

Internacional: Corroboram com três estudos analisados nesta nota técnica (18,24,26), duas análises rápidas realizadas por agências de saúde pública na Inglaterra (27,28), que também concluíram que não há evidências suficientes para determinar que há relação causal entre as suplementações de vitamina D na redução do risco de infecções, gravidade, hospitalização ou mortalidade por Covid-19. Na primeira análise rápida, os pesquisadores avaliaram 5 estudos observacionais sobre vitamina D e Covid-19 publicados até o dia 18 de junho de 2020 e concluíram que todos tinham um alto risco de viés e muito baixa qualidade das evidências. Dentre estes estudos, 4 foram citados nesta nota técnica (14,15,23,24).

Considerações

As características clínicas, a progressão e a gravidade da Covid-19 ainda não foram bem elucidadas. A dificuldade em determinar esses fatores pode ser explicada por condições preexistentes e outros fatores de risco, como idade avançada, diabetes e obesidade. Não há explicação atual para a variação na gravidade de pacientes previamente saudáveis e a taxa significativa de infecções graves entre os pacientes mais jovens, tampouco há evidências de que a deficiência de vitamina D possa explicar essa variabilidade. A hipótese parece ser promissora, considerando os mecanismos de ação potenciais pelos quais a vitamina D auxilia na prevenção de diferentes infecções virais conhecidas.

Um número substancial e crescente de evidências que recomendam a vitamina D como um importante agente de suporte ao sistema imunológico, principalmente na regulação da resposta contra a Covid-19 está disponível na literatura científica atualmente. No entanto, uma absoluta maioria trata-se de estudos retrospectivos, que por sua vez dividem a opinião sobre a existência de uma correlação entre o *status* de vitamina D e a infecção ou gravidade da Covid-19.

Corroborando com a opinião de agências de saúde internacionais, a análise da literatura aqui apresentada indica que ainda não há evidências suficientes que fundamentam a associação entre os níveis de vitamina D séricos e a gravidade ou mortalidade da infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), causador da Covid-19.

3. CONCLUSÕES

Não foram identificadas nos estudos selecionados por busca sistemática da literatura, evidências robustas e conclusivas quanto à eficácia do uso da vitamina D na prevenção da infecção, tratamento, redução de hospitalização ou redução da mortalidade por Covid-19, doença resultante da infecção causada pelo novo coronavírus, Sars-CoV-2.

É prudente aguardar os resultados de estudos com maior qualidade e rigor metodológicos e interpretar com cautela o compilado de evidências atualmente disponíveis na literatura científica.

4. REFERÊNCIAS

1. Bonilla-Aldana DK, Katterine Bonilla-Aldana D, Dhama K, Rodriguez-Morales AJ. Revisiting the One Health Approach in the Context of COVID-19: A Look into the Ecology of this Emerging Disease [Internet]. Vol. 8, Advances in Animal and Veterinary Sciences. 2020. Disponível em: http://dx.doi.org/10.17582/journal.aavs/2020/8.3.234.237

2. Ahn D-G, Shin H-J, Kim M-H, Lee S, Kim H-S, Myoung J, et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). J Microbiol Biotechnol. 28 de março de 2020;30(3):313–24.

3. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 5 de abril de 2020]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention

4. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis. 13 de março de 2020;101623.

5. Simões E. Brazil to start testing with vaccine against COVID-19 this month [Internet]. Agência Brasil. [citado 7 de janeiro de 2020]. Disponível em: https://agenciabrasil.ebc.com.br/en/saude/noticia/2020-06/brazil-start-testing-vaccine-against-covid-19-month

6. ADDERA D3 - Mantecorp Farmasa [Internet]. Consulta Anvisa. Bula de medicamento. [citado 5 de abril de 2020]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351651342200927/?substancia=3337

7. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. Am J Clin Nutr. maio de 2010;91(5):1255–60.

8. Manion M, Hullsiek KH, Wilson EMP, Rhame F, Kojic E, Gibson D, et al. Vitamin D deficiency is associated with IL-6 levels and monocyte activation in HIV-infected persons. PLoS One. 2 de maio de 2017;12(5):e0175517.

9. National Institutes of Health - Covid 19 - Office of Portfolio Analysis [Internet]. [citado 23 de setembro de 2020]. Disponível em: https://icite.od.nih.gov/covid19/search/

10. Rayyan QCRI [Internet]. [citado 5 de maio de 2020]. Disponível em: https://rayyan.qcri.org

11. Ghasemian R, Shamshirian A, Heydari K, Malekan M, Alizadeh-Navaei R, Ebrahimzadeh MA, et al. The Role of Vitamin D in The Age of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis Along with an Ecological Approach. Infectious Diseases (except HIV/AIDS). medRxiv; 2020.

12. Alipio M. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-19) [peer-review]. SSRN [Internet]. 09 de abril de 2020; Disponível em: https://ssrn.com/abstract=3571484

13. Lau FH, Majumder R, Torabi R, Saeg F, Hoffman R, Cirillo JD, et al. Vitamin D Insufficiency is Prevalent in Severe COVID-19. Infectious Diseases (except HIV/AIDS). medRxiv; 2020.

14. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. Nutrients [Internet]. 9 de maio de 2020;12(5). Disponível em: http://dx.doi.org/10.3390/nu12051359

15. Laird E, Rhodes J, Kenny RA. Vitamin D and Inflammation: Potential Implications for Severity of Covid-19. Ir Med J. 7 de maio de 2020;113(5):81.

16. Mendy A, Apewokin S, Wells AA, Morrow AL. Factors Associated with Hospitalization and Disease Severity in a Racially and Ethnically Diverse Population of COVID-19 Patients. medRxiv [Internet]. 27 de junho de 2020; Disponível em: http://dx.doi.org/10.1101/2020.06.25.20137323

17. De Smet D, De Smet K, Herroelen P, Gryspeerdt S, Martens GA. Vitamin D deficiency as risk factor for severe COVID-19: a convergence of two pandemics. Infectious Diseases (except HIV/AIDS). medRxiv; 2020.

18. Liu D, Tian Q, Zhang J, Hou H, Wang W, Meng Q, et al. Association of 25 hydroxyvitamin D concentration with risk of COVID-19: a Mendelian randomization study. Infectious Diseases (except HIV/AIDS). medRxiv; 2020.

19. Li Y, Li Q, Zhang N, Liu Z. Sunlight and vitamin D in the prevention of coronavirus disease (COVID-19) infection and mortality in the United States. In Review. 2020.

20. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. JAMA Netw Open. 1◦ de setembro de 2020;3(9):e2019722.

21. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of Vitamin D Deficiency and Treatment with COVID-19 Incidence. medRxiv [Internet]. 13 de maio de 2020; Disponível em: http://dx.doi.org/10.1101/2020.05.08.20095893

22. Raharusun P, Priambada S, Budiarti C, Agung E, Budi C. Patterns of COVID-19 Mortality and Vitamin D: An Indonesian Study [Internet]. SSRN Electronic Journal. Disponível em: http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3585561

23. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of Vitamin D in the prevention of Coronavirus Disease 2019 infection and mortality. In Review. 2020.

24. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. Diabetes Metab Syndr. 7 de maio de 2020;14(4):561–5.

25. Castillo ME, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, Miranda JL, Bouillon R, et al. "Effect of Calcifediol Treatment and best Available Therapy versus best Available Therapy on Intensive Care Unit Admission and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Pilot Randomized Clinical study". J Steroid Biochem Mol Biol. 29 de agosto de 2020;105751.

26. Raisi-Estabragh Z, McCracken C, Bethell MS, Cooper J, Cooper C, Caulfield MJ, et al. Greater risk of severe COVID-19 in non-White ethnicities is not explained by cardiometabolic, socioeconomic, or behavioural factors, or by 25(OH)-vitamin D status: study of 1,326 cases from the UK Biobank. Public and Global Health. medRxiv; 2020.

27. Key messages | COVID-19 rapid evidence summary: vitamin D for COVID-19 | Advice | NICE. [citado 8 de julho de 2020]; Disponível em: www.nice.org.uk/advice/es28/chapter/Key-messages

28. Vitamin D and covid-19 [Internet]. Royal Society. [citado 08 de julho de 2020]. Disponível em: https://royalsociety.org/-/media/policy/projects/set-c/set-c-vitamin-d-and-covid-19.pdf